

ZV000/1053
1053
OK

NOTE SUR LES OBSTACLES D'UNE UTILISATION
PRATIQUE DE L'ASSOCIATION GLYCEROL-ACIDE
SALICYLHPDROXAMIQUE DANS LE TRAITEMENT
DES TRYPANOSOMIASES ANIMALES

-----a-
par Saydil M. TOURE (*)

Communications à la 16^è réunion du Conseil scientifique internatio-
nal de la recherche, sur les trypanosomiasés et leur contrôle -
Yaoundé du 29 octobre au 3 novembre 1979.

L'association d'acide salicylhydroxamique (SHAM) et de glycérol est dictée par des considérations de physiologie fondamentale.

En aérobiose, la glycolyse se fait d'abord par la voie métabolique d'Emden-Meyerhof : une mole de glucose est oxydée en deux moles de pyruvate ; puis par le cycle tricarboxylique de Krebs où l'oxydation du pyruvate conduit à $CO_2 + H_2O$. En anaérobiose, l'acide pyruvique est transformé en acide lactique, en présence de lactate déshydrogénase.

Le métabolisme propre des Trypanosomes implique l'excrétion du pyruvate dans le courant sanguin de l'hôte, sans transformation plus poussée car les Trypanosomes n'ont ni un cycle de Krebs fonctionnel (nécessaire en aérobiose) ni de lactate déshydrogénase (nécessaire en anaérobiose).

En fait, les formes sanguines des Trypanosomes sont aérobies. Lorsque l'oxydation est totalement inhibée du fait d'anaérobiose ou d'adjonction artificielle d'acide salicylhydroxamique, ces Trypanosomes transforment, théoriquement, le glucose en quantités équimolaires de pyruvate et de glycérol. Il devrait en résulter leur mort puisque la réaction ne comporte pas la formation d'A.T.P. Cependant, dans une telle situation, les Trypanosomes continuent à vivre et à se multiplier, pourvu qu'il y ait du glucose utilisable. Cela fait penser à l'existence d'une voie métabolique permettant la production d'une mole d'ATP à partir du glucose. En neutralisant cette voie métabolique auxiliaire il devrait en résulter la mort des Trypanosomes. Le glycérol réalise cette neutralisation.

(*) Institut sénégalais de Recherches agricoles - Service de Parasitologie du Laboratoire national de l'Elevage et de Recherches vétérinaires - B.P. 2057, DAKAR (Sénégal).

La rigueur des bases théoriques de l'association SHAM-glycérol et les premières expérimentations in vitro et in vivo ont suscité quelque espoir d'avoir une arme nouvelle dans la lutte contre les Trypanosomiasés (OPPERDOES et al., 1976 ; CLARKSON et BROHN, 1976 ; FAIRLAMB, OPFERDOES et BORST, 1977).

Dans une expérimentation sur souris et rats, infectés de *Trypanosoma brucei brucei* et *T.b.rhodesiense*, l'injection intraveineuse, à raison de 5 ml par kg, d'une solution de SHAM (125 m M) et de glycérol (600 m M), conduisit à la mort des Trypanosomes au bout de 3 minutes, **mais la parasitémie** reprenait au 6^e jour (CLARKSON et BROHN, 1976).

Pour l'application pratique du procédé, nous avons réalisé des épreuves préliminaires sur des chèvres et des rats. Les résultats obtenus provisoirement sont discutables.

L'acide salicylhydroxamique utilisé (✱) a une très faible solubilité dans l'eau et, pour pallier cet inconvénient, les solutions sont faites dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Le glycérol est soit un produit bidistillé (✱✱) soit une fabrication locale assez courante (✱✱✱). Le mélange thérapeutique inoculé aux chèvres est composé de :

- SHAM : 7,65 p. 100 ou 0,5 M ;
- Glycérol : 22,14 p. 100 (p/v) ou 2,4 M.

Deux chèvres, infectées par *T.vivax* et traitées à raison de 1 ml. kg⁻¹, n'ont plus présenté de Trypanosomes après 48 heures ; les effets du traitement ne sont pas immédiats. Au bout de 12 jours une des deux est à nouveau parasitémique et une autre injection à la même dose ne produit aucun effet. L'autre est restée négative (+ 26 jours). Des lots de rats par groupes de 5, infectés avec *T.brucei brucei* ou *T.congolense* et traités avec une autre préparation, suivant la posologie utilisée par EVANS et al., 1977 (430 mg. kg⁻¹ de SHAM et 3,6 g kg⁻¹ de glycérol) conduisent à Ces résultats: absence de cure par voie sous-cutanée ; mort rapide si les parasites sont nombreux. Ce dernier fait (phénomène de Herxheimer) était aussi signalé chez les rats traités, par EVANS et HOLLAN, 1978.

(✱) Sigma Chemical Company (✱✱) Merck (✱✱✱) Valdafric, Dakar.

Le traitement proposé ne semble pas, de prime abord, vulgarisable, à moins que d'autres expériences conduisent à des modifications de posologie. Il n'est pas faisable, dans la pratique, d'injecter du glycérol à raison de $3,6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Etant donné le poids spécifique de ce composé ($11 = 1,26 \text{ kg}$), il faudrait 750 ml pour un bovin de 250 kg. Des posologies moindres feraient utiliser 150 à 200 ml.

Les expérimentations sont à poursuivre sur un plus grand nombre d'animaux (chèvres surtout) avant de conclure sur l'utilisation pratique de l'association SHAM-Glycérol. Sans doute faudrait-il aussi essayer une association avec un trypanocide, comme la suramine, ainsi que l'ont suggéré FAIRLAMB et al.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - CLARKSON (A.B.), BROHN (F.H.).- Trypanosomiasis : an approach to chemotherapy by the inhibition of carbohydrate catabolism. Science, Washington, 1976, oct.8, 194 : 204-206.
- 2 - EVANS (D.A.), BRIGHTMAN (C.J.), HOLLAN (M.F.).- Salicylhydroxamic acid/ glycerol in experimental Trypanosomiasis [Correspondance]. *Lancet*, 1977, oct.8, 769.
- 3 - EVAN (D.A.), HOLLAN (M.F.).- Effective treatment of *Trypanosoma vivax* infections with salicylhydroxamic acid (SHAM). *Trans. r. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1978, 72 (2) : 203-204.
- 4 - FAIRLAMB (A.H.), OPPERDOES (F.R.), BORST (P .).- New approach to screening drugs for activity against Afrian Trypanosomes. [Correspondance] *Nature*, London, 1977, Jan 20, 265 : 270-271.
- 5 - OPPERDOES (F.R.), AARSEN (P.N.) et al.- *Trypanosoma brucei* : an evaluation of salicylhydroxamic acid as a trypanocidal drug. *Expl Parasit.*, 1976, 40 (2) : 198-205.